



TITLE:

免疫と病原体の数理モデルについて (超関数と線型微分方程式 2006. 数学史とアルゴリズム)

AUTHOR(S):

佐々木, 徹; 梶原, 毅

CITATION:

佐々木, 徹 ...[et al]. 免疫と病原体の数理モデルについて (超関数と線型微分方程式 2006. 数学史とアルゴリズム). 数理解析研究所講究録 2009, 1648: 133-141

ISSUE DATE:

2009-05

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/140718>

RIGHT:

免疫と病原体の数理モデルについて

岡山大学・環境学研究科 佐々木 徹 (Toru Sasaki)

Graduate School of Environmental Science,
Okayama University

岡山大学・環境学研究科 梶原 毅 (Tsuyoshi Kajiwara)

Graduate School of Environmental Science,
Okayama University

1 はじめに

体内における免疫の機能を記述する数理モデルは 1980 年代には既に様々な研究がなされているが, HIV に関する Ho 等 [3] の結果が注目を集めて以来, 多くの研究者が感染症と免疫の数理モデルを利用している.

例えば Nowak and Bangham [10] は数理モデルを利用して免疫細胞の活性化率や免疫細胞密度について考察している. また, Neumann 等 [9] は, 同様の数理モデルを C 型ウイルス性肝炎に適用し, その結果, インターフェロンの効果は, ウイルスの肝細胞への侵入の防止よりも, 感染細胞からのウイルスの放出の防止に働いているだろうという結論を得た.

また, HIV 感染から AIDS 発症までに長期間かかることを, Nowak 等 [11] は「抗原多様性閾値」という概念を用いて説明している. つまり, HIV の増殖に伴い突然変異が次々と起こり, これにより様々な抗原性をもつウイルスが生ずる. この抗原の多様性が閾値を越えると免疫系はウイルスを抑えることができなくなり, AIDS を発症するというものである (例えば [13] に一般向けの解説がある).

これらの研究で利用されている数理モデルは, ほぼ同じタイプのものに基づいていて, 古くは Anderson, May, and Gupta [1] において提唱されている. Anderson 等の論文は Host-Parasite 系の非線型性について論ずる理論的なものであるが, 最後のセクションでマラリア原虫と免疫のダイナミクスを扱っている.

上記の論文を含む多くの仕事は, 応用の観点からのもので, 数理的な側面はあまり気にしていない. 例えば平衡点の安定性に関しては, よほど簡単なケースを除いて, 数値解の挙動により判定している. しかし, 数値計算による判定結果は, 用いているパラメータ値に依存していることに注意しなくてはならない. このことは, 推定されたパラメータ値が間違っていた場合にまったく異なった結論になる可能性を示唆している.

本稿では、平衡点の局所安定性に関する結果を紹介する。平衡点の安定性についての一般的な結果を考察する理由として、前述したようなパラメータ値推定の確かさの問題があるが、その他に考えている数理モデルが非常に広い範囲の問題に適用可能であることが挙げられる。上述したようにこのタイプのモデルは、HIV、肝炎ウイルス、マラリア等様々な病原体に適用されているだけでなく、自己免疫疾患の考察にも応用されている ([4])。したがって、考えられるパラメータ値は広い範囲にわたり、これに対して定性的な性質を考える必要がある。また、内部平衡点 (全ての座標が正である平衡点) の安定性は、病状がほぼ一定であるか、周期変動を伴うかとも関係する。

なお、紙数の制限上、解析等に関する詳細にはあまり触れることが出来なかった。これについては参考文献を見ていただきたい。

2 基本モデル. 病原体の増殖サイクル.

基本モデルについて述べる前に、ウイルスの増殖サイクルに関して簡単に説明する。ウイルスは自分自身では増殖する機能を持たず、寄生している細胞の機能を利用して増殖する。ウイルスはターゲットの細胞に侵入し、侵入した細胞の中で増殖し、感染細胞を破壊して細胞外に出る。そして、細胞外に出たウイルスは新たな (未感染の) ターゲット細胞に侵入する。

このようなサイクルは以下のモデルで記述することが出来る。

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \beta xp, \\ \frac{dy}{dt} &= \beta xp - ay, \\ \frac{dp}{dt} &= ary - bp - \beta xp.\end{aligned}\tag{1}$$

ここで、 x は未感染 (ターゲット) 細胞密度、 y は感染細胞密度、 p は血中ウイルス密度である。未感染細胞 (x) は、一定の割合 λ で作られ、一定の割合 d で壊れる。また、単位時間あたりに感染する細胞数は、未感染細胞密度 x と血中ウイルス密度 p の積に比例するとしている (質量作用)。感染した細胞は、感染細胞のクラスに移行し、それにより x の値は減少し、その分 y の値が増加する。感染細胞は割合 a で壊れる。感染細胞が 1 個壊れる際に r 個のウイルスが血中に放出される。血中のウイルスは割合 b で壊れる。また、一つの未感染細胞に侵入するウイルスは一つのみとし、細胞の内部への侵入により、血中のウイルスは減少する。

なお、Nowak and Bangham [10] は、モデル (1) において、細胞へのウイルス侵入による血

中ウイルス濃度の減少 βxp を無視したモデル

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \beta xp, \\ \frac{dy}{dt} &= \beta xp - ay, \\ \frac{dp}{dt} &= ary - bp,\end{aligned}\tag{2}$$

を基本にして HIV のダイナミクスを論じている。

上述のような増殖サイクルは他のウイルスの場合も同様で、例えば Neumann 等 [9] は同様のモデルを C 型ウイルス性肝炎に応用している。ターゲット細胞は、HIV の場合ヘルパー T 細胞と呼ばれる白血球であり、肝炎ウイルスの場合は肝細胞である。

ウイルス以外にもモデル (1), (2) を利用することができる。マラリア原虫の生活史ははるかに複雑であるが、血中にいるときの原虫は赤血球に侵入し赤血球内で増殖をする。Anderson, May, and Gupta [1] は、マラリアに対してこの種のモデルを利用している。

3 免疫反応を取り入れたモデル.

モデル (1), (2) は、免疫の機能を陽には取り入れていない (感染細胞の破壊率 a や病原体の破壊率 b を上げることを免疫の機能と考えることも可能ではあるが)。このセクションでは、免疫の機能を上記モデルに組み入れる。

ここでは獲得免疫を単に免疫と呼んでいる。獲得免疫とは、病原体等の異物を認識し、その異物を特異的に排除する機能であり、最初に機能するまでにはある程度の時間を必要とするが、二度目に同じ異物が侵入した際には速やかに強力に働く。一度かかった病気に二度かかるのを防ぐという意味で、獲得免疫は普通「免疫」と考えられているものといえる。

獲得免疫には、液性免疫と細胞性免疫の 2 種類がある。大雑把に言えば、液性免疫は病原体を駆除する機能であり、細胞性免疫は異常な細胞 (感染細胞や癌細胞) を駆除する機能である。実際にはこれらは非常に複雑な仕組みの下に成立しているが、ここでは数理モデルに組み込むために、かなり単純化して扱う。

液性免疫は、抗体という化学物質を作ることにより機能する。抗体は、病原体等の異物と結合し、体内からの異物の除去を促す。抗体を生産するのは B 細胞と呼ばれる白血球である。B 細胞は異物の刺激を受けると活性化、増殖し、抗体を産出する。先のように病原体の

密度を p で表し, 液性免疫の強さを z で表すと, 以下のような式を得る.

$$\begin{aligned}\frac{dp}{dt} &= ary - bp - \beta xp - \mu pz, \\ \frac{dz}{dt} &= \kappa zp - cz.\end{aligned}\tag{3}$$

ここでは p を記述する方程式は (1) を基本としている. 新たに加わった項 μpz は免疫により除去される病原体の割合を示している. また, 免疫の強さは積 zp に比例して増加し, 一定の割合 c で減少する.

一方, 細胞性免疫はキラー T 細胞と呼ばれる白血球が異常な細胞に接触し, 細胞破壊物質を放出することによりこの異常な細胞を破壊する. 異常な細胞は通常体内に存在しない物質を表面に出している. キラー T 細胞はこの物質と接触することにより活性化される. この関係は, 感染細胞を y とし, 細胞性免疫の強さを z で表すと, 以下のようになる.

$$\begin{aligned}\frac{dy}{dt} &= \beta xp - ay - \mu yz, \\ \frac{dz}{dt} &= \kappa yz - cz.\end{aligned}\tag{4}$$

今度は感染細胞が μyz の割合で破壊され, 免疫は感染細胞密度に比例して活性化され, κyz の割合でその強さが増加する.

4 細胞性免疫モデル Liu の結果.

Nowak and Bangham [10] で用いられたモデル

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \beta xp, \\ \frac{dy}{dt} &= \beta xp - ay - \mu yz, \\ \frac{dp}{dt} &= ary - bp, \\ \frac{dz}{dt} &= \kappa yz - cz,\end{aligned}\tag{5}$$

は, 病原体のターゲット細胞への吸収を無視したモデル (2) に細胞性免疫の効果を加えたものである. これに対して, Liu [7] はその内部平衡点が常に局所漸近安定であることを証明した. ただし, 内部平衡点となり得る平衡点は, パラメータ値によっては負の成分を持つことがある. ここで内部平衡点が常に局所漸近安定であるというのは, この平衡点の全ての成分が正であるという条件の下で, この平衡点が局所漸近安定であるという意味である.

この証明は, Routh-Hurwitz の判定条件をみたしていることを数式処理ソフトウェアを用いて示すことによっている. 証明には内部平衡点が存在する条件を採り入れる必要がある. 実はこの条件は, この平衡点の z 座標 z^* が正であるということである. Liu はこの平衡点の他の座標 x^* を z^* を用いて書き, Routh-Hurwitz の判定条件を z^* を用いて表した. そして条件 $z^* > 0$ の下で, Routh-Hurwitz の行列式が正であることを示した.

5 液性免疫モデルの内部平衡点の安定性

Liu の方法は, 液性免疫を考慮したモデル

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \beta xp, \\ \frac{dy}{dt} &= \beta xp - ay, \\ \frac{dp}{dt} &= ary - bp - \mu pz, \\ \frac{dz}{dt} &= \kappa zp - cz,\end{aligned}\tag{6}$$

にも適用できる. このモデルは, (2) に液性免疫を組み入れたもので, ターゲット細胞への侵入による血中病原体の減少は無視している. Murase, Sasaki, and Kajiwara [8] は, (6) に対しても Liu の方法が利用可能であり, (6) の内部平衡点も常に局所漸近安定であることを示した.

この証明には, Liu と同様に, 数式処理ソフトウェアが用いられた. これに対して, Kajiwara and Sasaki [5] はその計算を整理して, コンピュータを用いずに (6) の内部平衡点の安定性を示した. さらに, 適当なパラメータの入れ換えを行う事により, (5) と (6) の内部平衡点における Jacobi 行列の特性多項式が一致することを示した. これにより, (5) の内部平衡点の安定性をコンピュータ無しで証明したことになる.

6 病原体の吸収を無視しないモデル

ターゲット細胞への侵入による血中病原体の減少を無視しない場合を考えよう. 液性免疫を採り入れたモデル (6) は

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \beta xp, \\ \frac{dy}{dt} &= \beta xp - ay, \\ \frac{dp}{dt} &= ary - bp - \beta xp - \mu pz, \\ \frac{dz}{dt} &= \kappa zp - cz,\end{aligned}\tag{7}$$

となる. モデル (7) は, Anderson 等 [1] で数値的に解析されている. Anderson 等は, マラリアのダイナミクスをこのモデルを基に論じている. そこでは, 液性免疫のみならず, 細胞性免疫も採り入れて比較している. しかし, Deans and Cohen [2] による, マラリアの場合は細胞性免疫は有効に働かないという意見をもとに, ここでは液性免疫のみを考える.

これは内部平衡点を高々ひとつ持つが, Anderson 等の用いたパラメータに対しては内部平衡点は安定となっている. しかし, このモデルの場合, 内部平衡点は必ずしも安定ではない.

Murase, Sasaki, and Kajiwara [8] は, 様々なパラメータ値に対して Routh-Hurwitz 行列式を調べ, この内部平衡点が必ずしも安定ではないことを示した.

内部平衡点における Jacobi 行列の特性多項式を $\tau^4 + a_1\tau^3 + a_2\tau^2 + a_3\tau + a_4$ とおく. これに対する Routh-Hurwitz の小行列式を D_i ($i = 1, 2, 3, 4$ は小行列のサイズ) とおく. 内部平衡点が存在するという仮定の下で, D_1, D_2, a_4 が正であることは簡単に示せる. したがって内部平衡点の安定性は D_3 の符号によって定まる ($D_3 > 0$ であれば安定となる). Murase 等は r, b 以外のパラメータを [1] と同じにし, r, b の値を変化させて D_3 が負になる場合があることをみつけた.

D_1, D_2, a_4 が正でありながら, D_3 が正から負に変わるところでは Hopf 分岐が起こることが知られている ([6]). したがってこの場合には Hopf 分岐が起こっている. 数値計算により安定なリミットサイクルが現れる事を確認できる.

このように, 病原体の吸収を考慮に入れる事により, 内部平衡点は必ずしも安定ではなくなってしまうのであるが, Anderson 等 [1]で行っている数値解析例では内部平衡点は安定となっているし, このパラメータ値を多少変化させても安定性は変わらない. Murase,

Sasaki, and Kajiwara [8] では, Routh-Hurwitz 行列式 D_3 の数式処理結果を更に詳細に検討し, 内部平衡点が安定である十分条件を見つけた. その十分条件とは

$$r > 2, \quad \frac{b}{a} > 1 + \frac{1}{r-2} \quad (8)$$

である. すなわち (8) がみたされていれば, 内部平衡点は局所漸近安定となる. 特に

$$r \geq 3, \quad b > 2a \quad (9)$$

であれば, (8) はみたされる. r は感染細胞一個あたりが放出する病原体数である. 未感染細胞を感染させるのには病原体 1 を必要とするので, 大雑把に言えば r は病原体 1 が 1 増殖サイクル後に生み出す病原体の数である. したがって, 病原体が体内で増えていくためには r は少なくとも 1 よりは大きくななくてはならず, 多くの病原体では r は 2 よりもはるかに大きい. たとえば, マラリアの場合 $r = 16$ であり, ウイルスの場合には更に大きい値となる. a, b の値は, マラリアで $a = 0.5, b = 72$ ([1]) と推定されている. 他の病原体では

- HIV: $a = 0.49, b = 3.07$ (Perelson *et al.*, 1996)
- B 型肝炎ウイルス: $a = 0.043, b = 0.67$ (Nowak *et al.*, 1996)
- C 型肝炎ウイルス: $a = 0.24, b = 6.2$ (Neuman *et al.*, 1998)

と推定されている. いずれも (9) を楽にクリアしている. なお, (8) は十分条件のひとつであり, 実際には更に弱い条件のもので安定であることを注意しておく.

以上の様に, 病原体の吸収を考慮に入れると, パラメータ値によっては周期的挙動が起こり得るが, 現実的なパラメータ値ではこのような周期的挙動は起こらないことがわかる.

7 免疫反応の巻き添え

セクション 6 で述べたように, マラリアにおける免疫反応を記述するモデル (7) において, 周期的挙動は非現実的なパラメータ値では起こり得るが, 妥当と思われるパラメータ値では周期的挙動を示さない.

一方, マラリアの病状は周期的挙動を示すことが多いことが知られている. このような周期性は, 生体がそもそも持っている生理的特性の周期性 (ほぼ 24 時間周期) が関係することもちろん考えられる. しかし, マラリアの病状の周期は 24 時間よりもかなり長く, 生理的な周期挙動とは別の周期性があると期待できる.

では, このモデルにどのような要素を採り入れたら周期的な挙動を示すのであろうか. ここでは, そのような要素の一つとして, 未感染の赤血球が免疫反応の巻き添えで破壊され

ることを取り上げる.

免疫反応は正常な細胞, すなわち未感染赤血球を破壊することは本来はないはずであるが, 実際には正常な細胞も免疫反応の巻き添えで破壊される可能性もある. マラリアの症状として, 貧血すなわち赤血球の過剰な減少が挙げられるが, 感染赤血球の割合から予測される以上に赤血球が減少していると言われている. この原因のひとつと考えられているのが, 正常赤血球の免疫反応への巻き添えによる破壊である ([15]).

このような「巻き添え」の効果を (7) に採り入れてみよう. 巻き添えは, 免疫複合体と正常細胞が接触することによって起こるとする. また, 免疫複合体は病原体と免疫物質が会うことによって生成されたとする. すると, 免疫複合体の濃度は病原体密度と免疫の強さの積 pz に比例すると考えられる. 免疫複合体と正常細胞が接触する確率は, 免疫複合体の濃度と正常細胞密度の積に比例すると考えると, その接触確率は pz と x の積 xpz に比例することになる. したがって, 巻き添えによる未感染細胞の減少率は xpz に比例する. この比例係数を δ と書くと, 以下を得る.

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \beta xp - \delta xpz, \\ \frac{dy}{dt} &= \beta xp - ay, \\ \frac{dp}{dt} &= ary - bp - \mu pz, \\ \frac{dz}{dt} &= \kappa pz - cz.\end{aligned}\tag{10}$$

モデル (10) は, 推定されたパラメータ値に近い値

$$\lambda = 1.0, d = 0.00833, \beta = 0.1, a = 0.5, \mu = 0.1, b = 72, r = 16, \kappa = 0.75, c = 0.05$$

で周期的挙動を示す. ただし $\delta = 0.05$ で, この値には特に根拠はないが, 比較的に巻き添えの効果が小さい場合にも周期挙動が起こることがわかる.

このことは, マラリアの周期挙動の要因の一つとして巻き添えの効果が考えられることを示唆している. しかし, ここで起こる周期は 100 日程度と長く, この点に関しては更に考察が必要である.

8 最後に

免疫と病原体の相互作用の数理モデルは, 生物学的観点の仕事はたくさんあるが, モデルの性質に関する理論的な研究はまだそれほど進んではない. これらの話題の生物学的側面に関するまとまった文献として, [12] や [14] がある.

参考文献

- [1] R. M. Anderson, R. M. May, and S. Gupta. Non-linear phenomena in host-parasite interactions. *Parasitology*, 99:S59–S79, 1989.
- [2] J. A. Deans and S. Cohen. Immunology of malaria. *Ann. Rev. Microbiol.*, 37:25–49, 1983.
- [3] D. D. Ho et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*, 373:123–126, 1995.
- [4] S. Iwami, Y. Takeuchi, Y. Miura, T. Sasaki, and T. Kajiwara. Dynamical properties of autoimmune disease models: Tolerance, flare-up, dormancy. *submitted*.
- [5] T. Kajiwara and T. Sasaki. A note on the stability analysis of pathogen-immune interaction dynamics. *Discrete Contin. Dynam. Systems Ser. B*, 4:615–622, 2004.
- [6] W. M. Liu. Criterion of Hopf bifurcations without using eigenvalues. *J. Math. Anal. Appl.*, 182:250–256, 1994.
- [7] W. M. Liu. Nonlinear oscillation in models of immune responses to persistent viruses. *Theoret. Population Biol.*, 52:224–230, 1997.
- [8] A. Murase, T. Sasaki, and T. Kajiwara. Stability analysis of pathogen-immune interaction dynamics. *J. Math. Biol.*, 51:247–267, 2005.
- [9] A. U. Neumann et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon- α therapy. *Science*, 282:103–107, 1998.
- [10] M. A. Nowak and C. R. M. Bangham. Population dynamics of immune responses to persistent viruses. *Science*, 272:74–79, 1996.
- [11] M. A. Nowak et al. Antigenic diversity thresholds and the development of AIDS. *Nature*, 254:963–969, 1991.
- [12] M. A. Nowak and R. M. May. *Virus dynamics*. Oxford University Press, 2000.
- [13] M. A. Nowak and A. J. McMichael. How HIV defeats the immune system. *Scientific American*, August:58–65, 1995.
- [14] A. S. Perelson and P. W. Nelson. Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo. *SIAM Rev.*, 41:3–44, 1999.
- [15] I. Roitt, J. Brostoff, and D. Male. *Immunology Fifth Edition*. Mosby-Wolfe, 1998.